

ÜBERSICHTSARBEIT

Antimikrobielle Therapie lokal infizierter oder infektionsgefährdeter Wunden – Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zur klinischen Evidenz und zu Bewertungskriterien silberhaltiger Wundverbände

The antimicrobial therapy of locally infected wounds or wounds at risk of infection – Results of a systematic literature review on clinical evidence and evaluation criteria of silver-containing wound dressings

H. Braunwarth, H. Brill, P. Engels, F. Schümmelfeder, P. Wilken

Korrespondierende Autorin

Dr. rer. nat. Patricia Wilken
URGO GmbH
Justus-von-Liebig Straße 16
66280 Sulzbach
E-Mail: p.wilken@urgo.de

Interessenkonflikte

Dr. rer. nat. Horst Braunwarth ist freier Berater für Coloplast GmbH. Die Autoren Dr. rer. nat. Holger Brill, Peter Engels, Frank Schümmelfeder und Dr. rer. nat. Patricia Wilken sind Angestellte der genannten Unternehmen.

Zitierweise

H. Braunwarth, H. Brill, P. Engels, F. Schümmelfeder, P. Wilken. Antimikrobielle Therapie lokal infizierter oder infektionsgefährdeter Wunden – Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zur klinischen Evidenz und zu Bewertungskriterien silberhaltiger Wundverbände. WUNDmanagement 2023; 17(1): 12–23

Manuskriptdaten

Eingereicht: 26.09.2022
Revidierte Fassung
angenommen: 07.01.2023

ZUSAMMENFASSUNG

Lokale Wundinfektionen sind gefürchtete Komplikationen, die bei akuten und chronischen Wunden auftreten sowie Ursache für eine verzögerte Wundheilung sein können. Eine zu späte oder nicht adäquate Behandlung kann sowohl für die betroffenen Patienten und deren Lebensqualität als auch für das Gesundheitssystem einschneidende Folgen haben. Wundverbände mit ergänzenden antimikrobiellen Eigenschaften sind seit vielen Jahren in der Praxis bewährte Therapieoptionen und insbesondere in der ambulanten Versorgung wichtig. Die publizierte klinische Evidenz wird jedoch kontrovers diskutiert. Die Erstattung von Wundverbänden mit ergänzenden antimikrobiellen Wirkkomponenten, wie z.B. Silber (Ag⁺) oder Polihexanid (PHMB), die zukünftig in Teil 3 der Arzneimittel-Richtlinie kategorisiert werden, wird zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung nach Ablauf einer Übergangsfrist, d. h. nach dem 02.12.2023, nur nach einer Antragstellung durch den Hersteller und einer positiven Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) möglich sein.

Horst Braunwarth
Hamburg

Holger Brill
Dr. Brill + Partner GmbH, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Hamburg

Peter Engels
Mölnlycke Healthcare GmbH, Düsseldorf

Frank Schümmelfeder
Smith & Nephew GmbH, Hamburg

Patricia Wilken
URGO GmbH, Sulzbach

Es besteht keine Einigkeit, ob die aktuellen Kriterien für eine Bewertung des klinischen Nutzens von Arzneimitteln uneingeschränkt auch für die Gruppe antimikrobieller Wundverbände, für die als Medizinprodukte andere Anforderungen an eine klinische Prüfung gelten, geeignet sind. Das Therapieziel sowie die Zweckbestimmung dieser intermediär angewendeten antimikrobiellen Wundverbände sind nicht der komplette Wundverschluss. Die Zweckbestimmung dieser Medizinprodukte ist vielmehr die Reduktion der mikrobiellen Belastung der Wunde. Die Anwendung erfolgt in der phasengerechten Wundbehandlung zeitlich befristet. Der Erfolg der Behandlung zeigt sich z. B. in Form einer Reduktion der klinischen Infektionszeichen, der Wundfläche oder der Mikroorganismen in der Wunde.

Dieser Beitrag fasst die Begründung für die lokale antimikrobielle Wundbehandlung und die aktuell verfügbare klinische Evidenz beispielhaft für silberhaltige Wundverbände zusammen, diskutiert klinisch relevante Endpunkte und schlägt mögliche Kriterien zur klinisch adäquaten Bewertung des Nutzens vor. Dabei sollten die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin als Grundlage für die Bewertung und die Erstattung zugrunde gelegt werden.

SCHLÜSSELWÖRTER

Antimikrobielle Wundverbände, Wundinfektion, Silber, klinische Evidenz, systematische Literaturrecherche

SUMMARY

Local wound infections are dreaded complications that can occur in acute as well

as chronic wounds and can be the cause of delayed wound healing. Late or inadequate treatment can have serious consequences for patients and their quality of life, as well as for the health care system. Wound dressings with complementary antimicrobial properties have been proven treatment options in practice for many years and are particularly important in outpatient care. However, the discussion concerning published clinical evidence is controversial. The reimbursement of wound dressings with supplementary antimicrobial efficacy, such as dressings with silver (Ag⁺) or polyhexanide (PHMB), which will in future be categorised in Part 3 of the Pharmaceutical Guideline Part P amendment Va (Arzneimittel-Richtlinie Abschnitt P Anlage Va). For their expense as part of the Statutory Health Insurance an application by the manufacturer and a positive proof of clinical benefit by the Federal Joint Committee (G-BA) will be necessary after the expiry of a transitional period, i.e. after 02nd of December 2023.

There is no agreement whether the current criteria for an assessment of the clinical benefit of pharmaceuticals are also suitable without restriction for this group of antimicrobial wound dressings, which are medical devices and for which other requirements for a clinical evaluation are relevant. The therapeutic objective as well as the intended purpose of the intermediately applied antimicrobial wound dressings is not complete wound closure. The purpose of these medical devices is rather the reduction of the microbial load of the wound. The application is time-limited in the phase-appropriate wound treatment. The success of the treatment is shown, for example, in the form of a reduction in the clinical signs of infection, the wound area or the microorganisms (microbial load) in the wound.

This paper summarises the rationale for local antimicrobial wound treatment and the currently available clinical evidence exemplified by silver-containing wound dressings, discusses clinically relevant endpoints (outcomes) and suggests possible criteria for clinically adequate assessment of benefit. The principles of evidence-based medicine should be used as the basis for evaluation and reimbursement.

KEYWORDS

Antimicrobial wound dressings, wound infection, silver, clinical evidence, systematic literature research

Einleitung

In Deutschland wird die Prävalenz chronischer Wunden mit mindestens 1,1 % angegeben [6]. Die Keimbeseidlung oder lokale Infektion von Wunden ist neben den zugrundeliegenden Ursachen und Begleiterkrankungen, wie Durchblutungsstörungen, metabolischen oder systemischen Erkrankungen, ein häufiger Störfaktor der Wundheilung [1, 7–9]. Im Rahmen der Entstehung eines Wundinfektes werden verschiedene Eskalationsstufen unterschieden. Während im Fall einer Keimbeseidlung der Wunde das Aufnehmen der Bakterien durch den Wundverband (Keimbindung) und die Entfernung mit dem Verbandwechsel ausreichend sein kann, ist es im Fall einer Wunde mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion sinnvoll, eine lokale Abtötung der Keime mit Hilfe von Wundverbänden mit einem antimikrobiellen Wirkstoff zu erzielen. Die dritte Eskalationsstufe, bei der es zu einer Ausbreitung der Keime in den Körper mit der Notwendigkeit einer systemischen Antibiotikatherapie kommt, sollte unbedingt im Sinne der Antibiotic Stewardship vermieden werden. Bereits seit einigen Jahren und ganz besonders seit 2020/2021 gibt es vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenzentwicklung gegen Antibiotika verstärkt internationale und nationale Aktivitäten, mit dem Ziel, die Indikation des Antibiotika-Einsatzes zu schärfen, zu dokumentieren und damit zu reduzieren. Eine gute, angemessene lokale Wundtherapie mit Wundverbänden mit ergänzenden antimikrobiellen Eigenschaften wird dabei zur Vermeidung oder Reduktion des Antibiotika-Einsatzes beitragen.

Eine lokale Wundinfektion kann mit hohen Risiken für weitere Komplikationen wie eine systemische Ausbreitung, eine stationäre Versorgung und in der Folge mit erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem verbunden sein. Wundverbände mit ergänzenden antimikrobiellen Eigenschaften durch zusätzliche antimikrobielle Substanzen, wie beispielsweise Iod, Polyhexanid (PHMB), Chlorhexidin oder Silber (Ag⁺), sind seit vielen Jahren in der Praxis bewährte Therapieoptionen für diese Art von Wunden [2] und besonders in der ambulanten Versorgung wichtig.

Im Fall von Silber können die silberhaltigen Wirkkomponenten mit unterschiedlichen Technologien in den Wund-

verband integriert sein oder als Beschichtung, als Teil der Struktur oder in Kombination eingearbeitet sein [2]. Der antimikrobielle Wirkmechanismus durch ionisches Silber (Ag⁺) ist unabhängig von der Technologie [3]. Während die Notwendigkeit und die antimikrobielle Wirksamkeit *in vitro* dieser Therapieoption unbestritten sind, wird die klinische Evidenz unterschiedlich bewertet. Dabei geht es auch um die Frage, ob die aktuellen Kriterien für eine Bewertung des klinischen Nutzens von Arzneimitteln uneingeschränkt auch für die Gruppe dieser antimikrobiellen Wundverbände geeignet sind. Aus wissenschaftlicher Sicht wird als primärer Endpunkt häufig der komplette Wundverschluss gefordert [5]. Da die lokale Therapie von Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer Infektion mit silberhaltigen Wundverbänden zeitlich befristet erfolgt, ist das primäre Therapieziel nicht der komplette Wundverschluss oder die Abheilung der Wunde, sondern die erfolgreiche Behandlung der klinischen Infektionszeichen durch Absorption von Exsudat und Abtötung von Bakterien (bakterizide Wirkung). Bei der Bewertung des Nutzens ist die Zweckbestimmung und das Behandlungsziel dieser intermediären Behandlungsoption zu berücksichtigen. Das bedeutet für die lokale antimikrobielle Wundbehandlung eine Reduktion der Keimlast in der Wunde und damit die ins Stocken geratene oder zum Stillstand gekommene Wundheilung wieder zu unterstützen oder in Gang zu bringen. Dieses Behandlungsziel hat sich vielfach in klinischen und nicht interventionellen Studien in einer Reduktion der Wundfläche (wound area reduction, WAR) gezeigt.

Aktuell gibt es keine national gültigen Leitlinien für die Lokalthherapie von Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion. Die S3-Leitlinie zur Lokalthherapie chronischer Wunden der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung (DGfW) aus dem Jahr 2012 hatte die Betrachtung infizierter Wunden explizit ausgeschlossen [4]. Diese Leitlinie befindet sich seit 2017 in der Überarbeitung. Die Initiative Chronische Wunde (ICW) e.V. stellt in einer aktuellen Stellungnahme die Problematik und den Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung unter verschiedenen Aspekten wie dem Nutznachweis von Wundprodukten, der evidenz-

basierten Medizin (EbM), den Zielen in der Wundversorgung, den Problemen in der Studienplanung, den Studienkonzepten und Messparametern ausführlich dar, verbunden mit einer Forderung nach Core Outcome Sets [5]. Neben der Forderung nach einer gemeinsamen, interdisziplinären Diskussion zur Planung von Studiendesigns regt die ICW an, vorhandene Studienergebnisse kritisch zu bewerten und in Form von Meta-Analysen einzuordnen [5].

Vor diesem Hintergrund stellt diese Übersichtsarbeit die vorliegende Evidenz der lokalen antimikrobiellen Wundversorgung mit silberhaltigen Wundverbänden (Ag⁺) dar und diskutiert deren Nutznachweis und Bedeutung im ambulanten Sektor.

Rationale lokale Wundtherapie

In Deutschland leiden etwa 2,7 Millionen Menschen unter komplexen Wunden, von denen rund ein Drittel mit einem chronischen Verlauf einhergeht. Die Prävalenz beträgt mindestens 1,1 % [6]. Eine lokale Wundinfektion ist die häufigste Ursache einer gestörten Wundheilung [7–9]. Für die antimikrobiellen Behandlungsprinzipien sind antimikrobielle Wundverbände, wie z. B. silberhaltige Wundverbände, essentieller Bestandteil insbesondere der nicht-stationären Versorgung und gelten als „State of the art“. Diese besondere Bedeutung ergibt sich auch auf Grund der zunehmenden bakteriellen Antibiotikaresistenz [10–11], auch gegenüber Reserveantibiotika [2], der Bedeutung der Adhärenz der Patienten für die Wundheilung [12–13] und der Versorgungsrealität [14–15].

Obwohl die Wundbehandlung in der Medizin eine Herausforderung darstellt, gestaltet sich die Bewertung der Evidenz besonders für die Auswahl von antimikrobiellen Wundverbänden als sehr komplex. Als Entscheidungsgrundlage liegen nur wenige vergleichende klinische Untersuchungen vor. Zur Bewertung sollten alle zur Verfügung stehenden Befunde von der *In-vitro*-Testung bis zur klinischen Studie einschließlich Meta-Analysen herangezogen werden [10].

Material und Methoden

Für den Zeitraum Januar 2010 bis August 2021 wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed (einschl. Embase) und Cochrane mit definierten Suchkriterien durch-

geführt. Beinhaltet waren u. a. die folgenden Kriterien:

- (klinische) Evidenz
 - (klinische) Studie/Untersuchung
 - randomisiert kontrollierte Studie (RCT)
 - klinische Praxisleitlinie
 - (systematische) Übersichtsarbeit
 - Meta-Analyse
 - Fallserie (-studie)
 - Kohorten-/Beobachtungsstudie zu Wunde, Therapie, (Wund-)Verband
 - antimikrobiell/-bakteriell
- Ergänzend wurde nach folgenden Kriterien gesucht:
- klinisches Outcome
 - Patient Related Outcome (PRO)
 - antimikrobielle Wirksamkeit
 - medizinischer Nutzen
 - klinische Infektionszeichen
 - Reduktion der klinischen Zeichen einer Infektion
 - Reduktion der Wundfläche/der Keimzahl (mikrobielle Last)/der Bakterien
 - Grad der Kolonisierung
 - Wundverschluss(-rate)
 - Anzahl abgeheilter Wunden, Heilungszeit
 - Verträglichkeit
 - lokal unerwünschte Ereignisse
 - (gesundheitsbezogene) Lebensqualität ((Health related) quality of life, (Hr) QoL)
 - Patienten-Adhärenz/-Akzeptanz
 - Reduktion von Geruch/Schmerz
 - Frequenz der Verbandwechsel
 - Verbesserung der Haut-/Wundumgebung
 - Vermeidung einer Antibiotikatherapie/Hospitalisierung
 - Surrogatparameter

Ergänzend erfolgte eine manuelle Suche nach Fachgesellschaften, Wundorganisationen und Expertenmeinungen zu silberhaltigen Wundverbänden (Ag⁺).

Die identifizierten Treffer wurden von Dopplungen bereinigt und auf Basis der Zusammenfassungen gemäß definierter Kriterien ein- oder ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren:

- Publikationen, die keine direkte Relevanz für die lokale Wundtherapie hatten
 - andere Indikationen als Wunde
 - keine Zusammenfassung verfügbar
 - keine medizinische Anwendung
 - keine Verfügbarkeit in deutscher oder englischer Sprache
 - keine Relevanz für die silberhaltige Lokalthherapie von Wunden
- Präklinische Studien (*In-vitro*-Studien

oder tierexperimentelle Studien) wurden separat erfasst. Für das PRISMA-Diagramm und die weitere Auswertung wurden diese nicht berücksichtigt. Eine weiterführende Bewertung der Studienqualität wurde nicht vorgenommen.

Ergebnisse

Die aktuelle Literaturrecherche ergab insgesamt 407 Treffer (n = 368 über die systematische Recherche in Literaturdatenbanken und n = 39 über ergänzende manuelle Recherche), wovon nach Entfernung der Duplikate und Ausschlüsse 73 Publikationen in das Screening und 34 Publikationen mit klinischen Daten in die qualitative Analyse eingeschlossen wurden (s. Tab. 1).

Unter diesen Publikationen finden sich 10 Übersichtsarbeiten (Reviews), 14 randomisiert kontrollierte klinische Studien (RCTs), 7 klinische Studien (CTs), 2 Fallberichte (Cases) und ein Beitrag ohne Angaben.

Diese 34 selektierten Publikationen wurden gesichtet nach den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Wundverschluss oder Wundheilung, Reduktion der Wundfläche, der Exsudation, des Schmerzes sowie bzgl. der Parameter gesundheitsbezogene Lebensqualität und lokal unerwünschte Ereignisse (local adverse events, LAE) (s. Tab. 2, S. 20–23).

Keine der identifizierten Publikationen berichtete über Mortalität in direktem Zusammenhang mit den untersuchten Wundverbänden, während die übrigen Endpunkte und Parameter in nahezu allen Publikationen Gegenstand der Untersuchung waren (s. Tab. 3 und 4). Im Hinblick auf die Indikationen wurden verschiedene Arten chronischer und akuter Wunden eingeschlossen.

Im Rahmen dieser Analyse wurden unter Morbidität insbesondere folgende Kriterien betrachtet:

- Reduktion der Inzidenz/klinischen Zeichen einer Infektion
- Klinische Zeichen einer Verbesserung der Wundheilung
- Reduktion von (Wund-)Schmerz
- Reduktion von Geruch und/oder Exsudation sowie Bewegungseinschränkung
- Reduktion der Konzentration pathogener Keime
- Vermeidung von Komplikationen wie postchirurgischer Infektion (Surgical Site Infection, SSI)
- Reduktion der bakteriellen Last

- Reduktion der Wundinfektion
- Anwendung von Antibiotika
- Reduktion oder Vermeidung stationärer Aufenthalte
- Anzahl der Wundheilungsparameter
- Erfolgreiche Therapie/Kontrolle der Infektion
- Reduktion von Fibrinbelägen, Zunahme von Granulation/Epithelisierung
- Reduktion der periläsionellen Entzündung
- Infektionsprophylaxe oder Vermeidung einer Reinfektion

Insgesamt 14 Originalarbeiten (RCTs) dokumentierten den Verschluss oder die Abheilung der Wunde, wobei die Bezeichnung der Endpunkte sehr heterogen war (s. Tab. 3):

- prozentualer Anteil oder Anzahl abgeheilter oder epithelisierter Wunden, Wundverschluss
- (Heilungs-)Zeit bis zum (vollständigen) Wundverschluss (> 95 % Epithelisierung)
- akkumulatives Überleben der Wundheilung („Accumulative survival of wound healing“)
- Zeit bis zur (vollständigen) Reepithelisierung, epitheliale Bedeckung

- 9 Arbeiten berichten über die (Wund-) Heilungsrate nach Gilman
- Einige dieser Publikationen berichteten zusätzlich zur Abheilung oder dem Wundverschluss auch die
 - prozentuale Reduktion der Wundfläche (WAR in %),
 - Veränderungen der Wundgröße,
 - Reduktion der klinischen Infektionszeichen.

Sowohl die Art der klinischen Untersuchung, das Studiendesign, die Methodik, die Indikationen, die Therapie, die Definition und das Reporting der Endpunkte sind dabei insgesamt sehr heterogen, was die Auswertung und Vergleichbarkeit erschwert. So werden die Parameter Wundverschluss, Heilungsrate, Wundflächenreduktion, Reduktion der klinischen Infektionszeichen, des Schmerzes oder des Geruches berichtet (s. Tab. 2–4). An Indikationen wurden verschiedene Arten chronischer und akuter Wunden betrachtet.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in verschiedenen RCTs eine Verbesserung von Schmerz (beim Verbandwechsel), Exsudat und Patientenkomfort/-zufriedenheit sowie eine

längere Tragedauer oder reduzierte Verbandwechselfrequenz berichtet (s. Tab. 3). Trial et al. (2010) dokumentieren eine Verbesserung des bakteriologischen Status der Wunde [64].

In den Reviews wird von folgenden Ergebnissen berichtet: Wilkinson et al. [3] berichten im Rahmen einer Übersichtsarbeit über die Reduktion der Bakterienlast in der Wunde sowie der Heilungszeit. Im Rahmen einer Meta-Analyse zu Verbrennungen dokumentieren Aziz et al. eine kürzere Heilungszeit für silberhaltige Wundverbände sowie die Prävention der Infektion und eine Förderung der Heilung [18]. Für diabetische Fußulzera (DFU) finden Dumville et al. [19] in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 22 RCTs eine höhere Anzahl abgeheilter DFU. Für maligne Wunden und Pilzinfektionen berichten Tschlakidou et al. [20] auf Basis von 10 RCTs über eine Verbesserung der Symptome und eine signifikante Reduktion von Geruch oder Exsudat. Amirrah et al. finden im Rahmen einer evidenzbasierten Übersichtsarbeit mit zwei RCTs zu DFU und Ulcus cruris venosum (UCV) für einen silberhaltige Wundverband eine höhere Reduktion der Wundfläche vs. Carboxymethylcellulose für beide Indikationen [21].

Diskussion

Bereits 2012 berichteten Augustin et al. [16], dass eine unzureichende Menge von Studien oder fehlende Evidenz der Evidenzgrade Ia oder Ib in Literaturrecherchen häufig als Nicht-Vorhandensein einer Evidenz bewertet und nur Studien mit dem Endpunkt der vollständigen Abheilung der Wunde als qualitativ hochwertig betrachtet werden [16]. Dies steht im Widerspruch zur Tatsache, „dass Wundtherapeutika für unterschiedliche Zielsetzungen und nur in bestimmten Heilungsphasen medizinisch notwendig sein können“ oder auch phasengerecht sequentiell angewendet werden. Dementsprechend gibt es eine Vielzahl von Endpunkten, die aus versorgender Sicht medizinisch sinnvoll sind, dabei aber nicht dem „Goldstandard“ des Endpunktes einer kompletten Wundabheilung (wound closure) entsprechen. Dies gilt insbesondere für die lokale antimikrobielle Wundtherapie zur Bekämpfung oder Vermeidung von Infektionen, deren Zielsetzung die Reduktion der Keimbelastung (mikrobielle Last) und

Tabelle 1: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche analog zum Flussdiagramm zur Studienauswahl (PRISMA-Statement) [6]

Identifikation	Identifizierte Treffer durch Datenbanksuche n = 368	Ergänzende Treffer identifiziert durch andere Quellen (manuelle Suche) n = 39
	↓	↓
Screening	Treffer nach Entfernung der Duplikate und Ausschlüsse (n = 334): n = 73	
	Gescreente Treffer: n = 73	
	↓	↓
Eignung	Volltext-Artikel gesichtet nach Eignung: n = 53	
	↓	
Einschluss	In die qualitative Synthese eingeschlossene Studien (n=104) n = 34 (Publikationen)	
	↓	
Einschluss	quantitative Synthese eingeschlossener Studien (Meta-Analyse) systematische Recherche für Silber: n = 17 manuelle Recherche für Silber: n = 17	
	Gesamt zu silberhaltigen Wundverbänden mit klinischen Daten eingeschlossene Publikationen: n = 34	
	Darin enthalten: Reviews n = 10 vergleichende klinische Studien (RCTs) n = 14 klinische Studien (CTs) n = 7 Fallstudie/-bericht (Cases) n = 2 keine Angabe (k. A.) n = 1 (In den Reviews sind weitere 70 referenzierte klinische Daten enthalten.)	

Abkürzungen: n: Anzahl; RCTs: Randomized controlled trials (randomisiert kontrollierte Studien); CTs: Clinical trials (klinische Studien); k.A.: keine Angabe

Tabelle 3: Qualitative Auswertung der randomisiert kontrollierten klinischen Studien (RCTs) bzgl. der Nutzenbewertung für silberhaltige Wundverbände (Ag⁺)*

Referenz RCTs	Mortalität	Morbidität	Wundverschluss, Wundheilung, Heilungsrate	Reduktion der Wundfläche (WAR)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
[35]	-	-	-	↔	-
[49]	-	-	-	↗	↗ Schmerz (p = 0,003) ↗ Exudat (p = 0,004) ↗ Verbandwechsel (p < 0,001) ↗ Schmerz beim Verbandwechsel (p < 0,001) ↗ höhere Absorptions-/Retentionskapazität ↗ Patientenkomfort (p < 0,001)
[50]	-	-	↗ Heilungsrate (p < 0,05, Subgruppe)	↗ relative WAR (p < 0,05, Subgruppe)	-
[51]	-	-	-	↗ WAR (p = 0,017)	-
[52]	-	↑ geringere Blasenbildung und weniger Infektionen der chirurgischen Operationsstelle (SSI) (p = 0,01)	-	-	↗ längere Tragedauer (p = 0,0001) ↗ geringere Anzahl Verbandwechsel (p = 0,0001) ↗ erhöhte Patientenzufriedenheit (p < 0,0001)
[53]	-	-	-	-	↗ Patientenzufriedenheit (p = 0,006) ↗ weniger Verbandwechsel (p < 0,001)
[55]	-	-	-	-	↗ weniger Verbandwechsel (p < 0,0001) ↗ höhere Patientenzufriedenheit (p < 0,0001)
[56]	-	-	↗ Heilungszeit (p = 0,02)	-	↗ Schmerz beim Verbandwechsel (p < 0,02)
[57]	-	-	↔ Wundverschlussrate (p = 0,4380)	↔ relative WAR ↔ absolute WAR ↔ kein Unterschied	↑ Deutliche klinische Verbesserung der klinischen Zeichen einer starken bakteriellen Kolonisation nach Woche 8 in beiden Gruppen mit silberhaltigem Wundverband
[58]	-	-	↗ Zeit bis zur Reepithelisierung	-	↗ verringerter Schmerz beim Verbandwechsel
[59]	-	-	↔ Zeit bis zur Heilung ↔ Abheilung	-	↗ Anzahl der benötigten Wundverbände (p < 0,0001)
[60]	-	-	-	-	↗ weniger Schmerz bei der Anwendung (p = 0,02) ↗ weniger Schmerz beim Tragen (p = 0,048) ↗ einfacher anzuwenden (p = 0,03) ↗ flexibel (p = 0,04)
[61]	-	-	↗ Wundverschlussrate Woche 4 (p = 0,009) ↗ Wundverschlussrate Woche 8 (p = 0,001)	↗ WAR Woche 4 (p = 0,023) ↗ WAR Woche 8 (p = 0,002)	-
[64]	-	↑ signifikante Abnahme des klinischen Scores der Infektion	-	-	↗ bakteriologischer Status der Wunde ↔ Toleranz, Akzeptanz und Nützlichkeit

Abkürzungen:

WAR: Wound area reduction (Reduktion der Wundfläche); **p:** Fehlerwahrscheinlichkeit; **SSI:** Surgical site infection (chirurgische Operationsstelle)

Erläuterungen:

- ↑ Hinweis auf einen höheren Nutzen der lokalen Wundtherapie mit silberhaltigem Wundverband vs. Kontrolle
- ↗ Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der lokalen Wundtherapie mit silberhaltigem Wundverband vs. Kontrolle
- ↔ kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
- keine Daten berichtet

Erläuterungen zu Indikation und Lokalthherapie: [35] Tumor- und maligne Wunden; Wundverband mit Honig oder Silber (Ag⁺); [49] Unterschenkelulzera mit Zeichen lokaler Infektion; Schaumstoffwundverband mit Silber (Ag⁺) oder Alginat; [50] Ulcus cruris venosum (UCV); Schaumstoffwundverband mit vs. ohne Silber (Ag⁺); [51] Chronische Wunden mit Infektionsrisiko; Alginatwundverband mit vs. ohne Silber (Ag⁺); [52] Knie totalendoprothese; Hydrofaserwundverband mit Silber (Ag⁺) vs. Gazewundverband mit Framycetinsulfat; [53] Brustkrebschirurgie; Hydrofaserwundverband mit Carboxymethylcellulose (CMC) und Silber (Ag⁺) vs. neutrale Baumwollgaze; [55] Totale Gelenkarthroplastik; Wundverband mit Ag⁺ vs. chirurgischer Wundverband; [56] Verbrennungen; Hydrofaserwundverband mit Silber (Ag⁺) vs. 1% Silber-Sulfadiazin (SSD); [57] Venöse Unterschenkelulzera (UCV); Hydrofaserwundverband mit Silber (Ag⁺) vs. Wundkontaktauflage mit Silber (Ag⁺); [58] Verbrennungen bei Kindern; Schaumstoffwundverbände mit Silber (Ag⁺); [59] Verbrennungen; Schaumstoffwundverband mit Silber (Ag⁺) vs. Silber-Sulfadiazin (SSD); [60] Thermische Verbrennungen; Schaumstoffwundverband mit Silber (Ag⁺) vs. Silber-Sulfadiazin (SSD)-Creme; [61] Ulcus cruris venosum (UCV) mit klinischen Infektionszeichen; Wundkontaktauflage mit vs. ohne Silber (Ag⁺); [64] Lokal infizierte chronische Wunden; Alginatwundverband mit vs. ohne Silber (Ag⁺)

* Gesamtauswertung der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Patient Related Outcomes PRO) [Parameter nach Abschlussbericht N17-01A 2019]

Tabelle 4: Quantitative Auswertung nach Endpunkten aus Reviews, randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) oder klinischen Studien (CTs) (Mehrfachnennungen möglich)

Endpunkte	Wundverschluss	Wundheilungsrate	Wundflächenreduktion (WAR)	Reduktion klinischer Infektionszeichen	Reduktion von Wundexsudat	Reduktion von Schmerz oder Schmerz beim Verbandwechsel	Reduktion von Wundgeruch
Review	2	3	4	6	5	3	2
RCT	9	6	6	7	4	8	3
CT	4	0	2	4	3	0	0
Total (Reviews, RCT, CT: n=30)	15	9	12	17	12	11	5

Abkürzungen: WAR: Wound area reduction (Reduktion der Wundfläche); RCT: Randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie); CT: Clinical trial (klinische Studie)

der klinischen Infektionszeichen in der Wunde ist [16], was in der Folge zu einer verbesserten Wundheilung führt.

Nach Kramer et al. [10] sollte auf Grund der „nach wie vor limitierten Studienlage ... bei der Auswahl des antiseptischen Wirkstoffs die Gesamtheit der präklinischen und klinischen Befunde zur antiseptischen Wirksamkeit und Verträglichkeit berücksichtigt werden.“

Die 2017 publizierte Meta-Analyse zur Evidenz silberhaltiger Wundverbände erfasste Publikationen aus den Jahren 2000 bis 2015 verschiedenster Evidenzgrade (Ia bis V) und dokumentierten Erfahrungen mit insgesamt mehr als 22.000 Patienten. Aus 853 Artikeln wurden 173 Artikel zu silberhaltigen (Ag⁺) Wundverbänden eingeschlossen, darunter 31 RCTs, von denen 28 RCTs (Evidenzlevel Ib) statistisch signifikante Ergebnisse für Ag⁺ bei verschiedenen Wundarten wie akute Wunden (Verbrennungen) sowie chronische Wunden (Ulcus cruris, Dekubitalulkus, diabetisches Fußulkus und sonstige) zeigten. Die Autoren schlussfolgern, dass die klinische Evidenz für diese Verbände besser ist, als in der allgemeinen Diskussion häufig wahrgenommen [17].

Ein kompletter Wundverschluss oder die 100%-ige Reduktion der Wundfläche (= Abheilung oder Wundheilung) sind in der Regel kein primäres Therapieziel dieser intermediären Behandlungsphase und damit kein adäquater Parameter zur Nutzenbewertung. Die durchschnittliche Abheilungsdauer chronischer Wunden liegt mit $69,4 \pm 36,1$ (15–180) Tagen beim DFU [22] oder mit 80% nach 488 Tagen [23] deutlich über der Anwendungsempfehlung von zwei bis vier Wochen für silberhaltige Wundverbände [24] und der Empfehlung ei-

ner zwölfwöchigen Dauer von klinischen Studien in der Wundversorgung [25]. Therapieziele antimikrobieller Wundverbände sind vielmehr die erfolgreiche Therapie der klinischen Infektionszeichen, die Reduktion der mikrobiellen Last [3], die Reduktion der Wundfläche [3] sowie verschiedene patientenrelevante Nutzen wie die Reduktion der Schmerzen, des Wundgeruchs oder der Exsudation. Diesen Aspekten kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie unmittelbaren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Politische Bewertung der Ergebnisse

Antimikrobielle Wundverbände sind ein wichtiger intermediärer Therapieschritt. Sie dienen der Wundheilung, indem sie eine die Wundheilung verzögernde lokale Infektion therapieren. Auf Grund der begrenzten Therapiedauer führen sie nicht immer, z. B. bei chronischen Wundverläufen, direkt zur Wundheilung (dem Wundverschluss). Insbesondere im ambulanten Setting sind diese auch auf Grund ihrer einfachen Anwendung unverzichtbar, ein Wegfall würde neben dem Risiko einer Verzögerung der Wundheilung, einer sich systemisch ausbreitenden Infektion, einer höheren Verbandwechselfrequenz, des intensiveren Versorgungsaufwandes, der zusätzlichen Antibiotika-Verordnung und vermehrten stationären Einweisungen auch zu erheblichen Kostensteigerungen führen.

Da Evidenz zu diesen Aspekten vorliegt und es ethisch nicht vertretbar ist, vorliegende Daten nicht in die Nutzenbewertung einzuschließen, ist es folgerichtig, eine abgestufte Evidenzbewertung vorzunehmen [2]:

- Berücksichtigung der Ergebnisse bereits vorliegender Studiendaten
- Transparenz bzgl. der Bewertungskriterien
- Der bestmögliche Evidenzgrad sollte die Grundlage sein, wobei nicht ausschließlich die „höchstmögliche“ Evidenz gelten, sondern im Sinn der evidenzbasierten Medizin (EbM) auch die klinische Erfahrung (Eminenz) der medizinischen Fachkräfte in die individuelle Versorgung der Patienten einfließen sollte.
- Nicht immer ist eine RCT möglich und sinnvoll. Um die alltägliche Versorgungssituation insbesondere im ambulanten Sektor abzubilden, sollten auch die Ergebnisse aus „Real-life“-Studien ergänzend berücksichtigt und zur Bewertung herangezogen werden.
- Bei der Auswahl des primären Endpunktes müssen das mit diesem Produkt/Wundverband oder der Wundauflage beabsichtigte Therapieziel und die Zweckbestimmung des Medizinproduktes adäquat berücksichtigt werden.
- Anforderungen aus dem Bereich der Arzneimittel sind aus verschiedenen Gründen nicht 1:1 auf Verbandmittel und „sonstige Produkte zur Wundbehandlung“ (Medizinprodukte) übertragbar.

Es liegen zahlreiche klinische Daten zur Versorgung von Wunden mit Verbandmitteln vor. Diese sollten als Grundlage berücksichtigt werden, um weitere medizinisch sinnvolle, wissenschaftlich valide Daten unter Berücksichtigung des Nutzens für den Patienten (Patient Related Outcomes, PRO) und der Nutzung bestehender Evidenznachweise im Sinne einer minimalen Belastung der Patienten durch Studien zu generieren.

Die erfolgreiche antimikrobielle Therapie einer lokalen Wundinfektion kann für den weiteren Verlauf der Wundheilung maßgeblich sein [10]. Dies steht in Übereinstimmung mit der Zweckbestimmung dieser Wundverbände. Als medizinisch sinnvoller Parameter zur Bewertung silberhaltiger Wundverbände sollte die prozentuale Reduktion der Wundfläche berücksichtigt werden.

Es gibt verschiedene klinische Hinweise, dass die Wundflächenverkleinerung (WAR) als Substitut (Surrogatparameter) für den Wundverschluss (Wundheilung) geeignet ist [65]. Bereits 2010 beschäftigte sich die Patient Outcome Group innerhalb der EWMA mit Empfehlungen zur Sammlung klinischer Daten in der Wundversorgung [25]. Gefunden wurden zahlreiche RCTs und Kohortenstudien, die eine starke Korrelation zwischen der WAR nach 4 Wochen und den Ergebnissen (Outcomes) nach 12 oder 20 Wochen zeigen [25]. Eine aktuelle Recherche zu Surrogatparametern fand Hinweise zur Validierung der WAR für die Indikationen nicht infizierter chronischer Wunden wie das diabetische Fußulkus (DFU) oder das Unterschenkelulkus (UCV) [65]:

- Für das DFU konnte eine Reihe von Studien (zum Teil RCT-basiert) identifiziert werden, die das Surrogat $\geq 50\%$ Wundflächenreduktion (WAR) zu Woche 4 für die komplette Wundheilung zu Woche 12 untersuchten. Die Studien kommen trotz unterschiedlicher Populationen und/oder Interventionen zu homogenen Ergebnissen, was darauf hindeutet, dass es sich um einen validen Surrogatparameter für die Indikation DFU handeln könnte.
- Auch für die Indikation des UCV wurden positive Studienergebnisse zur Surrogatvalidierung für eine Wundflächenreduktion $\geq 40\%$ nachgewiesen.

Zur Sicherheit in der Anwendung sind die Verträglichkeit und das Risiko der Toxizität bzw. der bakteriellen Resistenz relevant. Diese sind nicht Teil der Bewertung des Patientennutzens, da sie Voraussetzung für eine erfolgreiche Konformitätsbewertung von Wundverbänden (Medizinprodukten) sind.

Die lokale antimikrobielle Wundtherapie mit silberhaltigen (Ag^+) Wundverbänden wird national und international von Experten oder Organisationen auf

Basis der vorliegenden Studien und klinischen Erfahrung empfohlen, z. B. für Ulcus cruris venosum (UCV) mit klinischen Infektionszeichen [1], bei kritisch kolonisierten und infektionsgefährdeten Wunden sowie bei mit multiresistenten Erregern kolonisierten oder infizierten Wunden [10]. Silberhaltige Wundverbände werden nach Reinigung und Debridement für die topische Therapie der Wundinfektion und zum Schutz vor Biofilmen empfohlen [26]. Bei chronischen Wunden mit klinischen Symptomen einer Infektion spricht sich die Gesundheitsbehörde von Großbritannien (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) zur Reduktion der Bakterienkonzentration auf der Wundoberfläche und zur klinisch signifikanten Reduktion der Wundgröße bei infizierten Wunden für silberhaltige Wundverbände aus [27]. Wichtig ist dabei immer die klare Indikationsstellung, eine regelmäßige Überprüfung [28] nach zwei Wochen [29] und ggf. eine Anpassung der lokalen Therapie sowie eine insgesamt begrenzte Therapiedauer gemäß den Angaben in den Gebrauchsinformationen der Hersteller.

Nach den Studienempfehlungen [30], den Studienendpunkten der EWMA [25] und dem Statement der nationalen Meta-Analyse zur lokalen Wundtherapie von Heyer et al. [31] liegt durchaus eine konsiderable Evidenz vor. Ihre wissenschaftliche Berücksichtigung erscheint unbedingt notwendig und eine Nichtberücksichtigung dieser Daten wäre aus ethischer und wirtschaftlicher Sicht keinesfalls vertretbar.

National treffen die aktuellen Standards der ICW e. V. eine Empfehlung für die antiseptische Wundtherapie, in der neben den Wirkkomponenten PHMB oder Octenidin auch Silber (Ag^+) empfohlen wird [32].

Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, zur Bewertung silberhaltiger Wundverbände die bestehende Studienlage und Evidenzsituation für die jeweilige Technologie insgesamt bzgl. aller verfügbaren Endpunkte zu berücksichtigen und heranzuziehen. Des Weiteren sollten für diese „sonstigen Produkte zur Wundbehandlung“ (SPzW) medizinisch sinnvolle, dem Therapieziel entsprechende Kriterien und Studiendesigns für die Nutzenbewertung mit Fachgesellschaften, Experten und Anwendern aus Medizin, Pflege und Wissenschaft sowie

den betroffenen Unternehmen transparent diskutiert und definiert werden. Der Komplexität der Anforderungen an eine antimikrobielle Wundtherapie kann man im Sinne der betroffenen Patienten und Patientinnen nur im interdisziplinären Fachaustausch gerecht werden.

Danksagung

Unser Dank gilt Jette Brandt (Coloplast Library Service, Dänemark) für die Durchführung der Literaturrecherchen und Dr. rer. nat. Johannes Georg Böttlich für das Lektorat dieses Beitrages. Prof. Dr. med. Joachim Dissemmond danken wir für das Lektorat und die umfangreiche inhaltliche Kommentierung.

Literatur

1. **Franks P, Barker J, Collier M et al.:** Management of patients with venous leg ulcer: challenges and current best practice. *J Wound Care* 2016; 25 (6): 1–67.
2. **BVMed-Positionspapier:** Bewertungskriterien zur klinischen Evidenz Stand Mai 2021. <https://www.bvmed.de/position-evidenz> (abgerufen am 21.09.2022).
3. **Wilkinson LJ, White RJ, Chipman JK:** Silver and nanoparticles of silver in wound dressings: a review of efficacy and safety. *J Wound Care* 2011; 20 (11): 543–9.
4. **DGfW:** S3-Leitlinie zur Lokalthherapie chronischer Wunden. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/091-001.html> (abgerufen am 21.09.2022).
5. **Erfurt-Berge C, Münter K-C, Gerber V, Motzkus M, Bültemann A, Dissemmond J:** Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V. *WUNDmanagement* 2021;15 (6): 286–291.
6. **PMV-Studie:** Epidemiologie und Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden. Eine Analyse auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen. Forschungsgruppe Primärmedizinische Versorgung (PMV) Köln 2016. www.info-wundversorgung.de/download/pmv-abschlussbericht-2015-12-03 (abgerufen am 18.08.2022).
7. **Wound infection in clinical practice: An international consensus.** *Int Wound J.* 2008; 5 Suppl 3:iii-11. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00488.x. PMID: 18489408.
8. **Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC:** Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering* 2015; C. Vol. 48: 651–62. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493114008662> (abgerufen am 18.08.2022).
9. **Han G, Ceilley R:** Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.* 2017; 34. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12325-017-0478-y.pdf>: 599–610 (abgerufen am 11.05.2021).

10. **Kramer A, Dissemond J, Willy C et al.:** Konsensus: Auswahl von Wundantiseptika – Aktualisierung des Expertenkonsensus 2018 WundManagement 2019; (1): 1–23.
11. **Kampf G:** Antiseptic Stewardship. Biocide Resistance and Clinical Implications (1. Auflage). 2018 Springer Nature Switzerland AG
12. **Van Netten JJ, Seng L, Lazzarini PA et al.:** Reasons for (non-)adherence to self-care in people with a diabetic foot ulcer. Wound Repair and Regeneration 2019; 27(5): 530–539. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/wrr.12728> (abgerufen am 18.08.2022).
13. **Risse A:** Diabetisches Fußsyndrom. In: Petrak, F., Herpertz, S. (eds) Psychodiabetologie. Springer, Berlin, Heidelberg 2013. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29908-7_10
14. **Debus E, Augustin M:** Chronische Wunden schlecht versorgt? Gefäßchirurgie 2015; (20): 8–11.
15. **Diener H, Debus E, Herberger K et al.:** Versorgungssituation gefäßmedizinischer Wunden in Deutschland. Gefäßchirurgie 2017; (22): 548
16. **Augustin M:** Praxisbeispiele zu klinischen Studien mit Medizinprodukten und deren Anwendung: Wundversorgung. Z. Evid. Fortbild. Qual.: Gesundh.wesen (ZEFQ) 2012; (10): 347–53.
17. **Dissemond J, Böttrich JG, Braunwarth H et al.:** Evidence of silver in wound care – Meta-analysis of clinical trials of 2000–2015. J Dtsch Dermatol Ges 2017; 15(5): 524–36.
18. **Aziz Z, Abu SF, Chong NJ:** A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. Burns 2012; 38(3): 30718.
19. **Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C et al.:** Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 6(6): CD011038. doi:10.1002/14651858. CD11038.pub2.16.
20. **Tsichlakidou A, Govina O, Vasilopoulos G et al.:** Intervention for symptom management in patients with malignant fungating wounds – a systematic review. J BUON 2019;24(3):1301–130.
21. **N Amirrah I, Mohd Razip Wee MF, Tabata Y et al.:** Antibacterial-Integrated Collagen Wound Dressing for Diabetes-Related Foot Ulcers: An Evidence-Based Review of Clinical Studies. Polymers (Basel). 2020; 12(9): 2168. doi: 10.3390/polym12092168. PMID: 32972012; PMCID: PMC7570079.
22. **Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R et al.:** Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. Diabetes Metab Syndr. 2019; 13(1): 822–825.
23. **Pfeffer et al.:** Die Vernetzung chirurgischer Wundzentren mit Hilfe eines neuen EDV-Dokumentationssystem, Chirurg 2021(72): 1458–1463
24. **Böttrich JG, Braunwarth H, Dissemond J et al.:** Best Practice zu Silber-Wundverbänden – Ergebnisse einer Expertenumfrage mit dem Ziel einer Konsentierung. WundManagement 2018; 12(6): 311–21.
25. **Gottrup F, Apelquist J, Price P et al.:** Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: Recommendations to improve the quality of evidence in wound management. J Wound Care 2010; 19(6): 239–268
26. Management of Biofilm: WUWHS Position document. Wounds International 2016
27. **NICE:** Chronic wounds: advanced wound dressings and antimicrobial dressings. Evidence summary. Published 30 March 2016. www.nice.org.uk/guidance/esmpb2
28. **Australian Wound Management Association Inc:** Position document of the Australian Wound Management Association: Bacterial impact on wound healing: From contamination to infection. October 2011. www.awma.com.au
29. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers. Position document NPUAP/EPUAP/PPPIA 2016.
30. **Price P, Gottrup F, Abel M:** Study recommendations for clinical investigations in leg ulcers and wound care. J Wound Care 2014; 23: 5,1–36.
31. **Heyer K, Augustin M, Protz K, Herberger K, Spehr C, Rustenbach SJ:** Effectiveness of Advanced versus Conventional Wound Dressings on Healing of Chronic Wounds: Systematic Review and Meta-Analysis. Dermatology 2013; 226: 172–184. doi: 10.1159/000348331
32. **Initiative Chronische Wunden e.V.:** Standards für die Diagnostik und Therapie chronischer Wunden. Stand 2020. https://www.icwunden.de/fileadmin/Fachinfos/Standards/Standards_2020_web.pdf (abgerufen am 18.08.2022).
33. **Davies P, Mc Carty S, Hamberg K et al.:** Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and clinical data. J Wound Care 2017; 26: 6 (Suppl.1): S1–32.
34. **Metcalf D, Parsons D, Bowler P:** Development of a next-generation antimicrobial wound dressing. Acta Med Croatica. 2016; 70: 49–56.
35. **Lund-Nielsen B, Adamsen L, Gottrup F et al.:** Qualitative bacteriology in malignant wounds – A prospective, randomized, clinical study to compare the effect of honey and silver dressings. Ostomy Wound Manage. 2011; 57(7): 28–36.
36. **Elliott C:** The effects of silver dressings on chronic and burns wound healing. Br J Nurs. 2010; 19(15): S32–6. doi: 10.12968/bjon.2010.19.Sup5.77707
37. **Khundkar R, Malic C, Burge T:** Use of Acticoat™ dressings in burns: What is the evidence? Burns. 2010; 36(6): 751–8. doi: 10.1016/j.burns.2009.04.008. Epub 2010 Mar 25.
38. **Kramer A, Guggenbichler P, Heldt P et al.:** Hygienic relevance and risk assessment of antimicrobial-impregnated textiles and the Skin. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, 2006; 33: 78–109.
39. **Di Domenico EG, De Angelis B, Cavallo I et al.:** Silver sulfadiazine eradicates antibiotic-tolerant Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa biofilms in patients with infected Diabetic foot ulcers. J Clin Med. 2020; 9(12): 3807. doi: 10.3390/jcm9123807.
40. **Cooke J:** When antibiotics can be avoided in skin inflammation and bacterial colonization: a review of topical treatments. Curr Opin Infect Dis. 2014; 27: 125–9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000044.
41. **Toy LW and Macera L:** Evidence-based review of silver dressing use on chronic wounds. J Am Acad Nurse Pract. 2011; 23: 183–92. doi: 10.1111/j.1745-7599.2011.00600.x. Epub 2011 Mar 28.
42. **Lantis JC and Gendics C:** In vivo effect of sustained-release silver sulphadiazine foam on bioburden and wound closure in infected venous leg ulcers. J Wound Care. 2011; 20(2): 90–6. doi: 10.12968/jowc.2011.20.2.90.
43. **Chadwick P, Taherinejad F, Hamberg K et al.:** Clinical and scientific data on a silver-containing soft-silicone foam dressing: an overview. J Wound Care. 2009; 18(11): 483–4; 486–90. doi: 10.12968/jowc.2009.18.11.45001.
44. **Brett DW:** A discussion of silver as an antimicrobial agent: Alleviating the confusion. Ostomy Wound Manage. 2006; 52(1): 34–41.
45. **Lansdown ABG, Jensen K, Quist Jensen M:** Contreet Foam and Contreet Hydrocolloid: an insight into two new silver-containing dressings. J Wound Care. 2003; 12(6): 205–10. doi: 10.12968/jowc.2003.12.6.26507.
46. **Barnea Y, Weiss J, Gur E:** A review of the applications of the hydrofiber dressing with silver (Aquacel Ag®) in wound care. Therapeutics and Clinical Risk Management 2010; 6: 21–27.
47. **Ziegler K, Gröl R, Effing J et al.:** Reduced cellular toxicity of a new silver-containing antimicrobial dressing and clinical performance in non-healing wounds. Skin Pharmacol Physiol 2006; 19: 140–146.
48. **Lázaro-Martínez JL, Javier Álvaro-Afonso F, Sevillano-Fernández D, Molines-Barroso RJ, García-Álvarez Y, García-Morales E:** Clinical and Antimicrobial Efficacy of a Silver Foam Dressing With Silicone Adhesive in Diabetic Foot Ulcers With Mild Infection. The International Journal of Lower Extremity Wounds 2019: 1–10.
49. **Humbert P, Zucarelli F, Debure C et al.:** Leg ulcers presenting local signs of infection: interest of Biatain Argent wound dressing. J Plaies et Cicatrisation 2006; 52(9): 2–7.
50. **Senet P, Bause R, Jørgensen B, Fogh K:** Clinical efficacy of a silver-releasing foam dressing in venous leg ulcer healing: a randomised controlled trial. Int Wound J 2014; 11: 649–55
51. **Beele H, Meuleneire F, Nahuys M, Percival SL:** A prospective randomised open label study to evaluate the potential of a

- new silver alginate/carboxymethylcellulose antimicrobial wound dressing to promote wound healing. *Int Wound J* 2010; 7: 262–70.
52. **Kuo F C, Chen B, Lee M S, Yen S H and Wang J W:** AQUACEL® Ag Surgical Dressing Reduces Surgical Site Infection and Improves Patient Satisfaction in Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Biomed Res Int* 2017; doi.org/10.1155/2017/1262108.
53. **Struik GM, Vrijland WW, Birnie E, Klem TMA:** A randomized controlled trial on the effect of a silver carboxymethylcellulose dressing on surgical site infections after breast cancer surgery. *PLoS ONE* 2018; 13(5): e0195715.
54. **Parmeggiani D, Apperti M, Goffredi L et al.:** RCT: Verification of the effectiveness of silver dressings to prevent reinfection of skin ulcers after debridement. *Ann Ital Chir* 2013; 84(3): 295–7.
55. **Springer BD, Beaver WB, Griffin W L, Mason B, Odum SM:** Role of Surgical Dressings in Total Joint Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial, *The American Journal of Orthopedics* 2015; 44(9): 415–420.
56. **Muangman P, Pundee C, Opananon S, Muangman S:** A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *Int Wound J* 2010; 7(4): 271–276.
57. **Harding K, Gottrup F, Jawien A et al.:** Prospective, multi-centre, randomized, open-label, parallel, comparative study to evaluate effects of Aquacel® Ag and Urgotul® Silver dressing on healing of chronic venous leg ulcers. *Int Wound J* 2012; 9: 285–294
58. **Gee Kee EL, Kimble RM, Cuttle L, Khan A, Stockton KA:** Randomized controlled trial of three burns dressings for partial thickness burns in children. *Burns* 2015; 41(5): 946–955.
59. **Tang H, Lv G, Fu J, Niu X, Li Y, Zhang M, et al.:** An open, parallel, randomized, comparative, multicenter investigation evaluating the efficacy and tolerability of Mepilex Ag versus silver sulfadiazine in the treatment of deep partial-thickness burn injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2015; 78(5): 1000–1007.
60. **Silverstein P, Heimbach D, Meites H, Latenser B, Mazingo D, Mullins F et al.:** An open, parallel, randomized, comparative, multicenter study to evaluate the cost-effectiveness, performance, tolerance, and safety of a silver-containing soft silicone foam dressing (intervention) vs silver sulfadiazine cream. *Journal of Burn Care & Research* 2011; 32(6): 617–626.
61. **Lazareth I, Meaume S, Sigal-Grinberg ML, Combemale P, Guyadec TL, Zagno-li A et al.:** The Role of a Silver Releasing Lipido-colloid Contact Layer in Venous Leg Ulcers Presenting Inflammatory Signs Suggesting Heavy Bacterial Colonization: Results of a Randomized Controlled Study. *Wounds* 2008; 20(6): 158–66. PMID: 25942521.
62. **Chaby G, Viseux V, Poulain JF, De Cagny B, Denoeux JP, Lok C:** Insuffisance rénale aiguë après application topique de sulfadiazine argentique [Topical silver sulfadiazine-induced acute renal failure]. *Ann Dermatol Venereol.* 2005; 132(11 Pt 1): 891–3. French. doi: 10.1016/s0151-9638(05)79509-0. PMID: 16327720.
63. **Lansdown AB, Williams A, Chandler S, Benfield S:** Silver absorption and antibacterial efficacy of silver dressings. *J Wound Care.* 2005; 14(4): 155-60. doi: 10.12968/jowc.2005.14.4.26762. PMID: 15835225.
64. **Trial C, Darbas H, Lavigne JP, Sotto A, Simoneau G, Tillet Y, Téot L:** Assessment of the antimicrobial effectiveness of a new silver alginate wound dressing: a RCT. *J Wound Care* 2010; 19(1): 20–6. doi: 10.12968/jowc.2010.19.1.46095. Erratum in: *J Wound Care.* 2010; 19(3): 109. PMID: 20081570.
65. **BVMed:** Erster Endbericht zur Surrogatvalidierung 2022-04; interne Daten

Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Referenzen und dokumentierten Endpunkte

Referenz	Art der Untersuchung	Mortalität	Morbidität	Wundverschluss, Wundheilung, Heilungsrate	Reduktion der Wundfläche (WAR)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Lokal unerwünschte Ereignisse
[33]	Review (30) mit RCT, CT und Cases	k. A.	Infektionszeichen (15); Schmerz (22); Verkürzung stationärer Aufenthalt (1); reduzierte Konzentration pathogener Mikroorganismen (1); Bewegungseinschränkung (2)	% abgeheilt (1)	absolute und prozentuale Reduktion der Wundfläche (WAR und % WAR) (19)	Exsudathandling; einfache Anwendung; gesunde Wundumgebung; Wundgeruch; Patientenkomfort; Lebensqualität (QoL); Anzahl Verbandwechsel; Kosteneffektivität; Schmerzmedikation; Schmerz; Adhärenz Verband	Anzahl Hautkomplikationen; Hautdurchbruch (Skin breakdown)
[34]	CT	k. A.	Reduktion der klinischen Zeichen einer Infektion von 36% auf 21% nach Therapie	Abgeheilte Wunde; Ø Wundverschluss	Wunde verbessert; WAR 62%	k. A.	LAE (3)
[35]	RCT n = 67 Tumor u. maligne Wunden	k. A.	bakterielle Konzentration	k. A.	WAR	k. A.	k. A.
[36]	Review mit RCT (1) und Cases (2)	k. A.	k. A.	Reduktion der Zeit bis zum Wundverschluss (36%)	k. A.	k. A.	Silberkonzentration im Blut vor und nach SSD; Silbertoxizität

Referenz	Art der Untersuchung	Mortalität	Morbidität	Wundverschluss, Wundheilung, Heilungsrate	Reduktion der Wundfläche (WAR)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Lokal unerwünschte Ereignisse
[37]	Review mit RCT (2) und Cases (4)	k. A.	bakterielle Reinigung (Clearance); antimikrobielle Wirksamkeit; Bakterienzahl; Inzidenz einer Infektion und Antibiotikagebrauch; Wundinfektion und positive Blutkultur	Reduktion Heilungszeit (3,5 Tage kürzer); Anstieg der Reepithelisierung; Wundverschluss; Zeit bis Reepithelisierung	k. A.	Patientenkomfort; einfache Anwendung; Dauer stationärer Aufenthalt; Frequenz der Verbandwechsel; reduzierte Schmerzen; Visuelle Analogskala VAS (3,1 vs. 7,4)	Serum Silberkonzentration 0-1 mmol/l
[38]	Review	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Silbertoxizität
[39]	CT n=16	k. A.	Abklingen der Infektion nach 30 Tagen Behandlung bei allen DFUs	k. A.	k. A.	T.I.M.E: Gewebe/Wundbett (T), Exsudat (M), Wundrand (E)	k. A.
[40]	Review	k. A.	RCT: Gesamtrate der Infektionen an der Operationsstelle (Surgical site infection, SSI) in der Versuchsgruppe niedriger (15,5 %) vs. Kontrollgruppe (insgesamt 20,4%), statistisch nicht signifikant (p=0,451)	k. A.	k. A.	RCT: Anzahl der Analgetika-Dosen; Effekte des Verbandes. Die mit nanokristallinem Silber behandelte Gruppe wies signifikant niedrigere Werte für die Schmerzdosis auf als die mit 1% Silber-Sulfadiazin behandelte Gruppe (p=0,001)	k. A.
[41]	Review	k. A.	k. A.	k. A.	WAR	Lebensqualität (QoL); Exsudatmanagement; klinische Performance; Kosteneffektivität	k. A.
[42]	CT n=24	k. A.	k. A.	% Wundverschluss	WAR	k. A.	k. A.
[43]	Review (2) Meta-Analyse	k. A.	Reduktion klinischer Infektionszeichen; Reduktion Bioburden	k. A.	Verbesserung der Wundheilung	einfache Anwendung; Absorption; Drainage; Neutralisation der Bakterien; verlängerte Tragedauer; Verbesserung QoL	keine AE
[44]	Review	k. A.	Effektive antimikrobielle Barriere/Komponente; mehrere klinische Vorteile	keine Behinderung der Heilungsrate; keine negativen Effekte auf die Heilungsrate	k. A.	klinische Vorteile; Kosteneffektivität/-einsparung; höhere Patientenzufriedenheit	k. A.
[45]	Review	k. A.	bakterizide Aktivität	Kickstart Wundheilung; Heilungsrate; Reepithelisierung	Verbesserung der Wundheilung (akute/chronische Wunden) 42 % WAR; 56 % WAR (UCV, 4 Wo); 86 % WAR (UCV, 8 Wo)	Verbesserung Wundbett; Eliminierung/Reduktion Geruch und Exsudat; Schutz vor Infektion und Geruch	keine AE
[46]	Review	k. A.	Kontrolle der bakteriellen Belastung; Verbesserung der klinischen Infektionszeichen	k. A.	Verbesserung der Mehrzahl der Wunden; WAR 70%; Wundheilungseigenschaften	Reduktion Schmerz; Reduktion Schmerz/Angst vor Verbandwechsel; Kontrolle Exsudat/Mazeration; Reduktion Fibrin; Zunahme Granulation; Feuchtigkeitsbalance; einfache Anwendung	keine ernsthaften AE (n=3); keine zusätzlichen Sicherheitsprobleme; geringfügige Wundverbandbezogene AE
[47]	Beobachtungsstudie ambulant n=86 traumatische, nicht heilende Wunden	k. A.	Reduktion Fibrin	k. A.	Zunahme Granulation/Epithelisierung; Reduktion Exsudat; keine Änderung der Wundfläche	Reduktion der Schmerzen beim Verbandwechsel (78 vs. 45 %); Reduktion Schmerz; Verbesserung Wundzustand	Silberfreisetzung und Zytotoxizität (Gazeverband mit Ag-Freisetzung 2,3 ppm; Lebensfähigkeit 90 %)

Fortsetzung der Tabelle auf den Seiten 22 und 23

Referenz	Art der Untersuchung	Mortalität	Morbidität	Wundverschluss, Wundheilung, Heilungsrate	Reduktion der Wundfläche (WAR)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Lokal unerwünschte Ereignisse
[48]	CT n=21 DFU	k. A.	Reduktion der bakteriellen Last (Infektionszeichen)	Abgeheilte Wunden (DFU) nach 6 Wochen (n=7 von 21)	Verbesserung der Wundbedingungen und des Wollina-Wund-Scores ((89,5% der Patienten); 63,2% der Patienten mit WAR \geq 50% nach 4 Wochen)	Reduktion des Exsudationsgrads (Zeichen)	n=2, unsicher
[49]	RCT n=80 Unterschenkelulzera mit lokalen Infektionszeichen	k. A.	signifikant weniger Schmerz; weniger Schmerz beim Verbandwechsel (VAS); Reduktion der periläsionellen Entzündung	Abgeheilte Wunden nach 6 Wochen (n=2); 1 in jeder Gruppe; Epithelisierung	signifikant größere WAR in der Ag ⁺ -Gruppe (37,3 \pm 44,4%) vs. Alginat (14,2 \pm 54,2%)	schnelle und starke Reduktion des Geruches nach 2 Wochen mit Ag ⁺ von 87,5% auf 28,4% vs. 82,5% auf 47,2% in der Kontrolle; Reduktion des Exsudates; Komfort und einfache Anwendung	n=3 in jeder Gruppe (Schmerz n=2 in jeder Gruppe; Epidermitis n=1 mit Ag ⁺ und Erythem mit Mazeration n=1 in Kontrolle)
[50]	RCT, doppelt verblindet n=181 UCV	k. A.	lokale Entzündungszeichen; Schmerz	Gilman-Heilungsrate mit Ag ⁺ 0,63 mm/Woche vs. 0,33 mm/Woche neutraler Schaum nach 6 Wochen; (p=0,0021); komplette Abheilung	rel. Reduktion der Ulkusfläche (p<0,05); Veränderung der Wundgröße/-fläche; rel. Reduktion WAR: 42% Ag ⁺ vs. 35% neutral; versch. Parameter mit signifikanten Unterschieden pro Land (Frankreich rel. WAR 44% Ag ⁺ vs. 22% neutral)	Geruch	n=4 für neutral und n=6 für Ag ⁺ (alle primär hautbezogen (Mazeration, Ekzem, Schmerz und Verbrennung)); ein Patient mit systemischen Antibiotika; ein Patient verstorben
[51]	RCT n=36 exsudierende, chronische Wunden mit Infektionsrisiko	k. A.	Schutz der Wunden vor einer Infektion (mASEPSIS index): signif. besser mit Ag ⁺ ; Wundindex-Score und Zustand der periläsionellen Haut; komplettes Debridement; Zeichen/Symptome einer kritischen Kolonisation/ Infektionsrisiko	Anzahl Wundverschluss; Wundheilung nach 4 Wochen	Abnahme WAR mit Ag ⁺ vs. Zunahme WAR ohne Ag ⁺ ; gewichteter Wundentwicklungsscore (Heilung, Verbesserung, Stagnation, Verschlechterung); signifikante Verbesserung der Wundheilung mit Ag ⁺	Intensität Wundschmerz; Exsudat; Granulationsgewebe; Geruch	n=1 in der Ag ⁺ -Gruppe (Mazeration); n=5 in der Kontrolle
[52]	RCT n=240 Knietotalendoprothese	k. A.	Wundkomplikation: oberflächliche SSI signifikant geringer; periprothetische Gelenkinfektion	k. A.	k. A.	Patientenzufriedenheit (Schmerz, Komfort, einfache Anwendung); längere Tragedauer; weniger Verbandwechsel; Patient Outcome Evaluation; Länge Krankenhausaufenthalt; Kosteneffektivität; einfache Anwendung und Komfort	n=5 mit Ag ⁺ (Hautallergien); Blasenbildung; keine SSI
[53]	RCT n=230 SSI nach Brustkrebschirurgie	k. A.	Inzidenz (Risiko) einer SSI geringer mit Ag ⁺ (6,6% vs. 12,9% Kontrolle)	k. A.	k. A.	Bessere Patientenzufriedenheit mit Ag ⁺ ; geringere Reoperationsrate (0% mit Ag ⁺ vs. 3,2%); weniger Verbandwechsel in 48 Std. mit Ag ⁺ (9,6% vs. 45,9%); längere Tragedauer (7 Tage mit Ag ⁺ vs. 3 Tage); geringere mittlere wundbezogene Behandlungskosten	n=7 SSI mit Ag ⁺ vs. 16 in der Kontrolle
[54]	CT n=30 Hautulzera	k. A.	Vorbeugung Reinfektion nach Debridement; mit Ag ⁺ keine klinischen Infektionszeichen und Vermeidung Neuinfektion; kein Unterschied für verschiedene Ag ⁺ -Konzentrationen	Komplette Wundheilung nach 50 Tagen mit Ag ⁺ (n=5)	Verbesserung der Wundheilung; Entwicklung Richtung Wundheilung	Exsudation	k. A.

Referenz	Art der Untersuchung	Mortalität	Morbidität	Wundverschluss, Wundheilung, Heilungsrate	Reduktion der Wundfläche (WAR)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Lokal unerwünschte Ereignisse
[55]	RCT n=262 Gelenk- Arthro- plastik	k. A.	weniger Wundkomplikationen	k. A.	Förderung der Wundheilung	weniger Verband- wechsel (0,14 vs. 2,8); Exsudation (Menge, Art und Farbe); Wund- rand; signifikant bessere Patienten- zufriedenheit; Anzahl Verbandwechsel	weniger Blasenbildung mit Ag ⁺ (0,7 % vs. 6%);
[56]	RCT n=70 Verbren- nungen	k. A.	signifikant weniger Schmerzen während Verbandwechsel	Heilungszeit; Zeit bis zum Wundverschluss / zur Wundheilung signi- fikant kürzer mit Ag ⁺ (1,0 ± 3 vs. 13,7 ± 4 T); akkumuliertes Überle- ben der Wundheilung („Accumulative survival of wound healing“)	k. A.	weniger Krankenhaus- besuche zum Verband- wechsel; reduzierte Therapiekosten	k. A.
[57]	RCT n=281 VLU	k. A.	klinische Ver- besserung des Ulkus; Hautzustand in der Wundumgebung; Reduktion des Wund- volumens; Entwicklung der Wunde; Zustand des Referenzulkus	Wundverschlussrate	relative und absolute WAR; Chance, eine WAR von 40 % zu erreichen	Verträglichkeit	ernsthafte AE in beiden Gruppen (n=6)
[58]	RCT n=103 Verbren- nungen bei Kindern	k. A.	Schmerz während Verbandwechsel	Tage bis zum Erreichen ≥95 % Reepithelisierung	k. A.	Patientenfragebogen zur physikalischen Funktion, Einfachheit der Anwendung/des Entfernens; Pflegezeit für Applikation/Wech- sel/Entfernung; Anwen- dung von Analgetika	keine Infektion in allen 3 Gruppen
[59]	RCT n=162 Verbren- nungen	k. A.	Schmerz vor, während, nach dem Verbandwechsel	Zeit bis zur Wund- heilung (≥95 % Re- epithelisierung); Überleben der Wund- heilung (≥95 % Re- epithelisierung); % geheilter, epitheli- sierter Verbrennungen	k. A.	Anzahl der Verbandwechsel; Verträglichkeit; Performance des Wundverbandes; Anzahl Hauttrans- plantationen (skin grafts)	AE n=5 Ag ⁺ vs. AE n=7 für SSD; bei Studien- ende keine ungelösten AE
[60]	RCT n=100 Verbren- nungen	k. A.	Schmerz während Verbandwechsel; Bewertung des Ver- brennungsgrades; Farbe des Gewebes, Blasenbildung; klinische Zeichen einer lokalen sekundären Infektion	100 % abgeheilt; Heilungsrate	Effizienz der Behandlung (subjektive Bewertung)	Grad und Beschaffen- heit des Exsudates; Akzeptanz beim Ver- bandwechsel; einfache Applikation/ Anwen- dung; Angst; Adhärenz des Wundverbandes; Flexibilität und Anpas- sungsfähigkeit; Ein- fachheit der Bewegung; Gesundheitskosten	Ag n=2 Schaumverband mit Ag ⁺ und n= 2 für SSD-Creme
[61]	RCT n=102 UCV	k. A.	klinische Entwicklung; Reduktion der klinischen Infektions- zeichen	Höhere Wund- verschlussrate mit Ag ⁺	Abnahme/Reduktion der WAR mit Ag ⁺ ; Chance ≥40 % WAR zu erreichen höher mit Ag ⁺	k. A.	gute Verträglichkeit
[62]	Case n=1 Pyoderma gangre- nosum	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Der Silbergehalt im Hintergrund kehrt zur Normalität zurück	ernsthafte LAE nach Anwendung SSD-Creme
[63]	CT und Review	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
[64]	RCT n=42 lokal infizierte chronische Wunden	k. A.	Abnahme des klini- schen Scores der Infektion (8,9 → 3,8; p=0,001); höhere Rate der Verbesserung des bakteriologischen Status mit Ag ⁺ (45 % vs. 27%)	k. A.	relatives Risiko der Verbesserung höher in der Silbergruppe	lokale Verträglichkeit, Akzeptanz und Nützlich- keit vergleichbar Alginat mit/ohne Silber	k. A.

Abkürzungen:

AE: Adverse events (unerwünschte Ereignisse); **Ag⁺:** Silver (Silber); **Case:** Fallbericht; **CT:** Clinical trial (klinische Studie); **DFU:** Diabetic foot ulcer (diabetisches Fußulkus); **k. A.:** keine Angabe; **LAE:** Local adverse events (lokal unerwünschte Ereignisse); **p:** Fehlerwahrscheinlichkeit; **QoL:** Quality of life (Lebensqualität); **RCT:** Randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie); **SSD:** Silver-Sulfadiazine (Silber-Sulfadiazin); **SSI:** Surgical Site Infection (Infektion der Operationsstelle); **T:** Tag; **T.I.M.E.:** Tissue, Infection, Moisture, Edge (Gewebe, Infektion, Exsudat, Wundrand); **UCV:** Ulcus cruris venosum (venöses Unterschenkelulkus); **VAS:** Visual analogue scale (visuelle Analogskala); **vs:** versus (im Vergleich zu); **WAR:** Wound area reduction (Wundflächenreduktion)